

Морфометрия Кортикального Вещества При Церебральной Микроангиопатии

1. Эльвира Умаржоновна ЯНОВА

2. Фариза Шухратовна
ИСТАТОВА

3. Азиза Азимовна АЗИМОВА

Аннотация:

Цель. Оценка роли МР-морфометрии коркового вещества в характеристике церебральной микроангиопатии (ЦМА).

Предметы и методы. Трехмерные МРТ-изображения 27 пациентов и 27 человек контрольной группы того же возраста были подвергнуты морфометрическому анализу на предмет региональной толщины. Нормализованные значения были связаны с клиническими и нейропсихологическими показателями пациентов. Пациенты были разделены на категории в зависимости от выраженности структурных изменений МР-сигнала. Желудочковый индекс, отражающий внутреннюю атрофию, был связан с МР-морфологией и толщиной коры как индикатором внешней атрофии.

Результаты. Толщина коры значительно уменьшилась в группе пациентов ($3,03 \text{ мм} \pm 0,26$ против $3,22 \text{ мм} \pm 0,13$ в контрольной группе, $p = 0,001$). Наибольшая потеря толщины коры наблюдалась при тяжелой КМА. Внутренняя и внешняя атрофия развивались параллельно, и обе показали достоверную связь со структурными МР-аномалиями ($p < 0,05$; $r = -0,7$; $r = 0,67$; $r = -0,74$ соответственно). Нейропсихологические показатели сильно коррелировали с уменьшением толщины коры.

Ключевые слова: МР-морфометрия, церебральная микроангиопатия, толщина коры головного мозга.

Received 5th Mar 2023,
Accepted 7th Apr 2023,
Online 9th May 2023

^{1, 2, 3} Самаркандский государственный
медицинский университет. Самарканд,
Узбекистан

Выводы Толщина коры была определена как наиболее чувствительный параметр для характеристики ЦМА. Выявлена сильная корреляция морфометрических параметров с тяжестью ЦМА по шкале, полученной по T2-взвешенной МРТ. Степень корковой атрофии находилась в прямой зависимости от степени нейропсихологических нарушений. Наши

результаты свидетельствуют о том, что толщина коры является достоверным маркером в структурной и клинической характеристике ЦМА.

Введение

Валидность и надежность морфометрии головного мозга для характеристики нормальной мозговой ткани и различных заболеваний головного мозга в настоящее время широко обсуждается. Мы применили новый морфометрический подход к изучению роли коркового компартмента при церебральной микроангиопатии (ЦМА). Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляет типичные изменения сигнала в белом веществе: как лакунарные инфаркты (ЛИ), возникающие как острые реакции на очаговую ишемию, так и диффузные поражения белого вещества (ПБВ), развивающиеся как хронические приспособления к гипоперфузии. Роль коры в патофизиологии ЦМА менее ясна. По данным патологоанатомических исследований, вероятно вовлечение коры. Клинические данные о когнитивном ухудшении при ЦМА предполагают участие распределенных сетей, затрагивающих как серое, так и белое вещество.

В нашем исследовании использовалась толщина коры в качестве индикатора внешней атрофии и желудочковый индекс в качестве индикатора внутренней атрофии. Мы сосредоточились на потенциальных корреляциях между морфометрическими и неврологическими, а также нейропсихологическими показателями.

Материалы и методы

Материалы. В исследование включены 27 пациентов Дневного стационара когнитивной неврологии (7 женщин, средний возраст 58 ± 7 лет). Всем пациентам ранее был поставлен диагноз ЦМА на основании полного набора анатомических данных МРТ и комплексного клинического обследования, включающего транскраниальную и каротидную доплерографию для исключения сопутствующей церебральной макроангиопатии. Пациенты с макроангиопатическими поражениями или изменениями коркового сигнала на МРТ были исключены. У 21 пациента была клиническая форма цереброваскулярного заболевания с клиническими проявлениями лакунарных инсультов, у остальных 6 - легкая ЦМА в МР-морфологическом аспекте, но они обратились в дневной стационар с другой несосудистой патологией. В этих случаях ЦМА была обнаружена случайно. Ни у одного из пациентов не было подозрения на болезнь Альцгеймера (БА). В сомнительных случаях было выполнено ПЭТ-исследование, чтобы исключить пациентов с результатами, соответствующими БА. Скандинавская шкала инсульта применялась для оценки тяжести неврологических нарушений. Он проверяет сознание, ориентацию, речь и двигательный дефицит. Кроме того, проводились нейропсихологические тесты на внимание, память и исполнительные функции.

В качестве контроля служили 27 здоровых парных добровольцев соответствующего возраста и пола из нашей внутренней базы данных (7 женщин, средний возраст 58 ± 8 лет). Их история болезни была отрицательной в соответствии с анкетой, на которую все испытуемые должны были ответить перед обследованием. Неврологическое обследование дало нормальные результаты во всех случаях. Субъекты с известным заболеванием или лекарством, влияющим на работу сердца или мозга, были исключены. Каждый контрольный субъект был в паре с соответствующим пациентом, и, следовательно, сопоставление по возрасту дало хорошее соответствие с $p = 0,971$. Пациенты и контрольная группа давали информированное согласие до участия в исследовании.

Техника визуализации

Визуализацию проводили при 1,5 Тл на системе «Signa Explorer» (GE Healthcare, США). Стандартный протокол состоял из 3D мультисрезового набора данных, за которым следовали 20 анатомических T1-взвешенных MDEFT (Modified Driven Equilibrium Fourier Transform) и T2-взвешенных изображений спин-эхо в матрице 256 на 256. Пространственное разрешение мультисрезового набора данных между плоскостями составляло примерно 1,5 мм, а разрешение внутри плоскости было установлено примерно на 0,95 мм x 0,95 мм. Затем изображения повторно дискретизировались для получения изотропных вокселей объемом 1 мм³, так что каждый набор данных содержал 160 срезов с размером 200 x 160 пикселей в каждом срезе. Все наборы данных были повернуты в систему координат Talairach.

Оценка структурных аномалий

Для классификации ЦМА использовалась МР-оценка на основе T2-взвешенных аксиальных сканов, предложенная Hund-Georgiadis et al. Критериями оценки были наличие ЛИ и ПБВ. Наличие и тяжесть оценивались в соответствии с их протяженностью и одно- или двусторонним распространением (рис. 1). Степень атрофии головного мозга не была важным критерием при подсчете баллов. Максимальная теоретическая оценка составила 21 балл. ЦМА классифицировали как легкую (с оценкой менее 6 баллов), среднюю (7–12 баллов) и тяжелую степень (более 12 баллов).

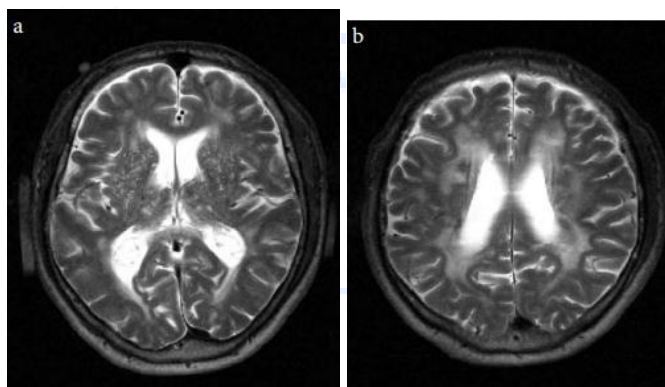


Рис. 1. Структурные изменения ЦМА, визуализированные с помощью МРТ высокого разрешения при 3 Тесла в T2-взвешенной последовательности. Порозное состояние базальных ганглиев (а) и перивентрикулярное поражение белого вещества (б) — характерные аномалии при церебральной микроангиопатии.



Рис. 2 Алгоритм сегментации удаляет воксели серого вещества для каждого полушария (А). Скелет белого вещества топологически правилен относительно извилистых стеблей, но содержит подкорковое серое вещество (Б). Определенная линия разреза используется для удаления мозжечка (С). Белое вещество из С окрашено в красный цвет, чтобы продемонстрировать перестройку серого вещества (D).

Алгоритм сегментации

В качестве предварительного условия для алгоритма сегментации поверхность коры должна быть неповрежденной без каких-либо патологий, нарушающих непрерывность коры. Процедура сегментации состояла из пилинга головного мозга с последующей морфологической эрозией для удаления вокселя серого вещества до серо-белой границы и восстановлением серого вещества снова воксельно до выделения спинномозговой жидкости. (ЦСЖ). Процедура сегментации коры не чувствительна к каким-либо аномалиям серого или белого вещества. Поэтому результаты сегментации белого и серого вещества в каждом случае визуально проверялись на точность.

Алгоритм учитывал топологическую правильность и анатомическую достоверность сегментации как серого, так и белого вещества. Это означало, что даже в тех областях, где частичные объемные эффекты МРТ размывают ткань, сохранялась извилистая ножка белого вещества или шов ЦСЖ за границей серого вещества. Алгоритм проиллюстрирован на рис. 2. Таким образом, оценка толщины коры была возможна даже в глубине борозд, где встречаются противоположные извилины, и вероятность неправильного расчета обычно высока. Что касается интенсивности сигнала, важно отметить, что алгоритм сегментации не основан на абсолютных порогах. Скорее, пороговые значения адаптируются на региональном уровне в соответствии с содержанием изображения. Таким образом, даже если бы интенсивность сигнала была ниже у пациентов, это не повлияло бы на определение шкалы серого/белого вещества (СВ/БВ). Процедура сегментации и ее проверка подробно описаны Lohmann et al.

Оценка объема и толщины коры

Объем коры определяли как количество вокселей, принадлежащих компартменту серого вещества коры. Следовательно, подсчет вокселей серого вещества после процедуры сегментации позволил оценить объемы коры. Алгоритм коррекции был применен для маскировки срединной поверхности мозга и перивентрикулярной области, где воксели могли быть ошибочно интерпретированы как воксели серого вещества из-за их измененной интенсивности сигнала в ЦМА. Объем белого вещества был исключен из статистического анализа, поскольку алгоритма коррекции и алгоритма сегментации, не полностью отделившие базальные ганглии от белого вещества. Чтобы исключить индивидуальную вариабельность размера, мозг был линейно масштабирован до стандартного размера.

Толщина коры оценивалась с использованием трехмерного преобразования евклидова расстояния относительно поверхности белого вещества для каждого отдельного вокселя на внешней поверхности коры. Наружная поверхность коры состоит из вокселей серого вещества, которые находятся либо на границе СВ/ЦСЖ, на границе СВ/твердая мозговая оболочка, либо на границе СВ/СВ в глубине борозд. Значения толщины коры представляют собой средние значения для всех точек измерения, обеспечивающие субвоксельную точность. Принимая во внимание эти два различных определения объема и толщины коры, становится очевидным методологическое несоответствие между ними: измерение объема менее чувствительно к небольшим изменениям сегментации серого вещества.

Наш алгоритм сегментации общей толщины коры не подходил для оценки толщины коры на региональном уровне. Чтобы обойти эту проблему, мы основывали региональную оценку толщины коры на концепции бороздчатых впадин, очерчивающих поверхность белого вещества, особенно в областях дна борозд, где впадины формируют поверхность (рис. 3).

Эта концепция позволила нам разделить корковую поверхность на различные области как подразделения корковых складок. Концепция «бассейна» подробно описана Lohmann et al. Отдельные бассейны были выбраны билатерально для анализа следующим образом: по одному

бассейну в верхней лобной борозде в плоскости передней комиссуры, в восходящей части центральной борозды, в восходящей или горизонтальной части внутритеменной борозды, и наибольшая правильно сегментированная впадина в верхней или медиальной височной борозде. После проверки значимых различий между полушариями для каждой области вычислялось простое среднее арифметическое.

Оценка внутренней атрофии головного мозга

Как показатель внутренней атрофии головного мозга увеличение желудочков оценивали по желудочковому индексу (VI). Его рассчитывали, как отношение максимального расстояния между стенками желудочков на уровне тела желудочков к максимальной ширине мозга. Последняя измерялась от одной коры до другой на одном уровне и в той же ориентации. Значения были масштабированы как в пределах нормы или вне нормы (с поправкой на возраст пациентов).

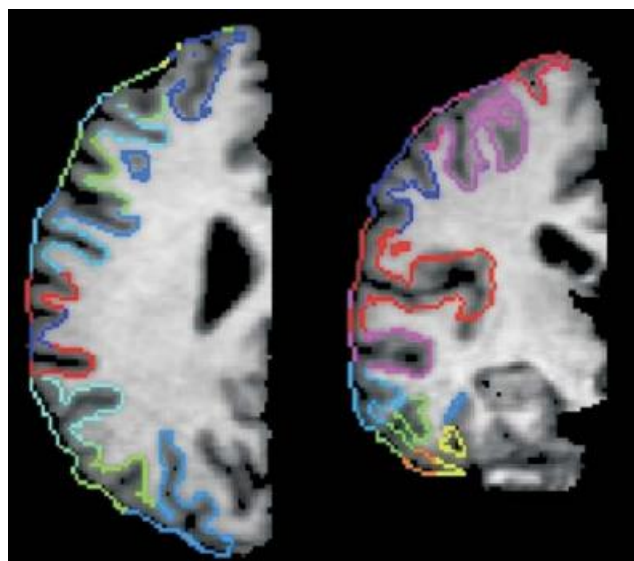


Рис. 3 Очертания бороздок как подразделений кортикальных складок. Обратите внимание, что борозды, близкие к средней линии, исключаются из-за алгоритма коррекции. Также обратите внимание на поверхностное закрытие, необходимое для определения границы ЦСЖ за пределами борозды.

Нейропсихология

Нейропсихологическая батарея тестировала когнитивные способности памяти, внимания и исполнительных функций. Бдительность и рассеянное внимание проверяли с помощью «Группы тестов для проверки внимания». Нарушение исполнительных функций оценивали по шкале BADS («поведенческая оценка дисэзективного синдрома») и по модифицированной парадигме Stroop. Функцию памяти тестировали по объему цифр и интервалу блоков для кратковременной памяти и с помощью CVLT («Калифорнийский вербальный обучающий тест») для долговременной памяти соответственно. Оценка (от 0 без нарушений до 3 с серьезными нарушениями) рассчитывалась для каждого домена (внимание, исполнительные функции, обучение и диапазон). Таким образом, оценка колебалась от 0 до 12 баллов.

Статистический анализ

Анализы проводились с использованием компьютеризированного статистического программного обеспечения (SPSS Inc., Version 9, Чикаго, Иллинойс, США). Для анализа различий между основными группами и подгруппами был проведен однофакторный

дисперсионный анализ (ANOVA). В случаях, когда испытуемые были разделены на три группы, применялась апостериорная поправка Бонферрони. Значение P , значение F и степени свободы (df) указаны в скобках. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Нормально распределенные данные выражали как среднее \pm стандартное отклонение.

Корреляционный анализ проводили с помощью регрессионного анализа; F -значения, стандартная ошибка (SE) и бета-значения приведены в скобках. Корреляционный анализ для оценки взаимосвязи между толщиной коры и нейропсихологическими показателями был выполнен с использованием нелинейного анализа коэффициентов корреляции с использованием ранговой корреляции Спирмена.

Полученные результаты

Контрольные данные

Результаты MPT 27 контрольных пациентов были сочтены нормальными и, следовательно, получили нулевой балл. Средняя толщина коры составила $3,22 \text{ мм} \pm 0,13$, а VI был в пределах нормы ($0,20 \pm 0,04$).

Сравнение между пациентами и контрольной группой

В таблице 1 представлены результаты анализа толщины коры, объема коры и желудочкового индекса для пациентов и контрольной группы. Толщина коры была значительно уменьшена у пациентов с ЦМА по сравнению с контрольной группой ($F_1(52) = 12,31$, $p = 0,001$). Объем серого вещества, однако, не выявил достоверных различий между исследуемой и контрольной группами ($F_1(52) = 2$, $p = 0,136$).

Региональные различия в толщине коры наблюдались только в височной и внутритеменной области ($F_1(51) = 13,5$, $p = 0,001$ для височной, $F_1(52) = 5,69$, $p = 0,02$ для внутритеменной области).

Классификация пациентов по шкале MR

Толщина коры достоверно уменьшалась по мере нарастания тяжести ЦМА: между легкой и тяжелой формами с $3,20 \text{ мм} \pm 0,15$ до $2,8 \text{ мм} \pm 0,24$; ($F_2(24) = 14,53$, $p < 0,001$), а между средней и тяжелой ЦМА от $3,17 \text{ мм} \pm 0,09$ до $2,80 \text{ мм} \pm 0,24$ ($p = 0,001$). Для легкой и умеренной ЦМА достоверных различий выявлено не было ($3,20 \text{ мм} \pm 0,15$ против $3,17 \text{ мм} \pm 0,09$, $p = 0,72$).

Значимое региональное уменьшение толщины коры было обнаружено для всех выделенных областей только у больных с тяжелым ЦМА ($F_2(23) = 7,85$, $p = 0,02$ для височной области, $F_2(24) = 6,188$, $p = 0,02$ для теменной области, $F_2(24) = 7,85$, $p = 0,05$ для лобной области и $F_2(24) = 7,85$, $p = 0,02$ для центральной области по сравнению с легкой ЦМА). По сравнению с нормальным контролем толщина коры была уменьшена на 14,2 % в височных, на 14 % в теменных, на 8,8 % в лобных, на 13,6 % в центральных отделах.

Таблица 1. Степень толщины головного мозга в разных возрастных группах*

N		Возраст пациентов			Толщина коры головного мозга			
		Среднее значение	стандартное отклонение	диапазон	Среднее значение	стандартное отклонение	медиана	диапазон
Контроль	27	58,3	7,8	42-73	3,22	0,13	3,24	2,93-3,54
Пациенты	27	58,3	7,1	44-71	3,03	0,26	3,14	2,47-3,37
Легкий	8	54,37	7,0	44-64	3,20	0,15	3,22	2,90-3,35
Умеренный	8	57,5	6,9	45-66	3,17	0,09	3,15	3,05-3,37
Тяжелый	11	61,91	6,1	52-71	2,80	0,24	2,71	2,47-3,21

*Демографические переменные и баллы для контрольной группы и пациентов, разделенных по степени тяжести ЦМА. Отображаются значения возраста (лет), толщины коры (мм).

Желудочковый индекс

У 20 из 27 пациентов (74,1 %) желудочковый индекс был в пределах нормы. Значения в группе пациентов колебались от 0,14 до 0,38 ($0,21 \pm 0,05$). Величина, превышающая 2 стандартных отклонения ($> 0,26$, адаптированная к возрастному диапазону 50–69 лет), считалась аномальной. В контрольной группе все значения ЦМА были в пределах нормы со средним значением $0,20 \pm 0,04$.

Корреляции

МР-оценка, внутренняя и внешняя атрофия Сравнение структурных и морфометрических показателей выявило значимую корреляцию между МР-оценкой и толщиной коры в группе пациентов ($F(25) = 31,02$, бета $-0,74$, SE 2,38; $p < 0,001$). Общая толщина также достоверно коррелировала с VI ($F(25) = 38,7$, бета $-0,7$, SE 0,03, $p < 0,001$) в группе пациентов. Выявлена значимая корреляция между VI и MR-показателем ($F = 20,4$, бета 0,67, SE 0,02, $p < 0,001$).

Корреляция между морфометрическими и клинические параметрами

Оценка нейропсихологии достоверно коррелировала с уменьшением общей толщины у пациентов ($p = 0,02$, $r = -0,503$; ранговой корреляции Спирмена). Обращает на себя внимание корреляция, обнаруженная также в височном бассейне между корковой редукцией и ЦВЛТ ($p = 0,031$, $r = -0,48$) и в трафаретном бассейне с исполнительной дисфункцией ($p = 0,028$, $r = -0,48$). Толщина височной коры была единственным региональным измерением, которое достоверно коррелировало с общей нейропсихологической оценкой ($p = 0,021$, $r = -0,51$).

Обсуждение

Морфометрия головного мозга позволяет количественно оценить атрофию серого вещества с высоким пространственным разрешением. В нашем морфометрическом анализе мы обнаружили значительное уменьшение толщины коры при тяжелой ЦМА с выраженным уменьшением в далеко зашедшей стадии заболевания.

Атрофия и изменения сигнала белого вещества в нормально стареющем мозге

Влияние нормального старения на атрофию головного мозга и изменения сигналов белого вещества обсуждается в литературе: изменения белого вещества описываются как общие

последствия нормального старения. Гуттманн и др. обнаружили значительное уменьшение белого вещества, но не смогли обосновать уменьшение серого вещества, связанное с нормальным старением. В патологоанатомическом исследовании толщина коры у пожилых людей составила 2,57 мм. Принимая во внимание, что выборка состояла только из женщин и что при фиксации происходит сморщивание мозга на 11–25 %, наши данные по толщине коры в нормальном контроле согласуются достаточно хорошо. Мы исключили возраст как фактор, вмешивающийся в корковую атрофию, но уменьшение толщины коры у наших пациентов, по-видимому, явно превышало эффект нормального старения.

Атрофия головного мозга при ЦМА

В многочисленных исследованиях утверждалось, что глобальная атрофия головного мозга является характеристикой структурной визуализации тяжелой ЦМА. Однако различный вклад серых и белых компартментов и других региональных паттернов потери объема явно не рассматривался. С точки зрения корковых вкладов только морфометрические характеристики образования гиппокампа широко исследовались у больных с когнитивными нарушениями с помощью различных методик.

В нашем исследовании влияние коркового компартмента на общую потерю объема интригует: мы смогли продемонстрировать значительное уменьшение во всех областях коры на поздней стадии ЦМА, что, скорее всего, отражает потерю нейронов.

Морфометрия и клинические параметры

Наш морфометрический анализ показывает четкую корреляцию между уменьшением толщины коры и нейропсихологическими нарушениями. В предыдущих исследованиях были разногласия по поводу роли изменений белого и серого вещества. Van Swieten et al. связывают ухудшение когнитивных функций со сливным ПБВ; Мияо и др. предположили более высокий риск последующего умственного ухудшения и повторного инсульта в группе ПБВ. Роман предположил, что деменция не связана с количеством или локализацией лакунарных инфарктов. В противоположность этому Fein et al. вообще поставили под сомнение клиническую значимость глубокого ПБВ, поскольку не обнаружили связи между долгосрочными изменениями сигнала на МРТ и когнитивными нарушениями. Что касается вклада коры в ухудшение когнитивных функций, Mungas et al. обнаружили потерю объема коры головного мозга, свидетельствующую о снижении когнитивных функций: их результаты показали, что корковая атрофия является предиктором ускоренного снижения когнитивных функций как при болезни Альцгеймера, так и при цереброваскулярных заболеваниях. В исследовании Hund-Georgiadis et al. авторы не смогли обнаружить корреляции между морфологическими отклонениями на МРТ и нейропсихологическими показателями у пациентов с ЦМА. В соответствии с Mungas и соавт., наши морфометрические данные выявили сильную корреляцию между степенью снижения когнитивных функций и уменьшением толщины коры. Однако наши данные не показали корреляции между количеством пораженного белого вещества и нейропсихологической оценкой.

Сосредоточив внимание на региональном распределении потери серого вещества, мы обнаружили уменьшение толщины коры во всех областях, преимущественно в височной и внутристенной бороздах. В исследовании ПЭТ Mielke et al. описали параллельное снижение метаболического коэффициента в лобной и височно-теменной ассоциативной коре с нарастанием нервно-психических нарушений. В исследовании магнитно-резонансной спектроскопии Hund-Georgiadis et al. сообщили о связи между нарушением внимания и потерей плотности нейронов в теменном белом веществе. В отношении утраты височной и теменной

коры наши результаты сходятся с этими вышеупомянутыми исследованиями, но не в отношении поражения лобной области.

Дальнейшие исследования, посвященные этому конкретному вопросу, могут подтвердить эти выводы.

Таким образом, наши данные позволяют предположить, что морфометрия мозга является полезным диагностическим инструментом для оценки толщины коры и ее регионального распределения. Структурные изменения белого вещества можно увидеть и количественно оценить на ранней стадии ЦМА с помощью структурной МРТ в T2-взвешенной последовательности. Однако клиническое значение этих структурных изменений остается невыясненным, так как нет строгой зависимости от выраженности клинических симптомов. Напротив, изменения серого вещества, которые маскируются на структурной МРТ, могут быть количественно оценены с помощью морфометрии. Они связаны с тяжестью ЦМА и когнитивным статусом. Было также показано, что кора головного мозга прогрессивно вовлекается в развитие болезни, намного превосходя эффект нормального старения.

Литература:

1. Akbarovich, Y. G., & Vaxobovich, A. O. (2022). IMPROVEMENT OF THE METHOD OF RADIATION DIAGNOSTICS OF DEGENERATIVE CENTRAL STENOSIS OF THE CERVICAL SPINAL CANAL. *American Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 6, 48-51.
2. Bekmuradova, M. S., & Yarmatov, S. T. (2021). Clinical case of liver Cirrhosis in a patient. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 9-11.
3. Furkatovich, S. B., Anvarovich, T. J., Akbarovich, Y. G., & Berdimurodovich, K. Z. (2021). Ultrasound diagnosis of hip dysplasia in infants. *World Bulletin of Public Health*, 5, 108-110.
4. Mamatmurodovna, M. G., Farhodovich, N. S., Saidkulovich, B. A., Umarjonovna, Y. E., & Amonillaevna, F. D. (2018). Peculiarities of x-ray semiotics in early age children with pneumonia. *European science review*, 2(11-12), 103-105.
5. Pereira, R. R. (2021). Metamorphopsia or Alice in Wonderland Syndrome. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 7-8.
6. Shamsiddinovich, M. J., Berdimurodovich, K. Z., & Berdialievich, U. S. (2022). Improvement of mri diagnostics in hoff's disease. *Yosh Tadqiqotchi Jurnal*, 1(4), 358-370.
7. Shavkatovich, M. F., Berdimurodovich, K. Z., Akbarovich, Y. G., & Khodzhamkulovich, M. S. (2020). Criteria for prediction of the functional state of the kidneys in children after congenital upper urinary tract obstruction in children after surgical treatment. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(3), 2780-2785.
8. Shirov, B. F. (2022). Early Diagnosis of DDH in Young Children in the Endemic Zone. *INTERNATIONAL JOURNAL OF HEALTH SYSTEMS AND MEDICAL SCIENCES*, 1(4), 413-415.
9. Shirov, B. F., & Yanova, E. U. (2021). Turdumatov ZhA. Ultrasound evaluation of various degrees of hip dysplasia in newborns. *Journal of Hepato-Gastroenterological Research*, 3(2), 146-149.
10. Turdumatov, J., & Mardieva, G. (2020). Clinical and X-ray peculiarities of the course of chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes mellitus. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(02), 2020.

11. Umarjonovna, Y. E., & Mamatmuradovna, M. G. (2020). Arcuate foramen of atlas: Do I need to diagnose?. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 7(02), 2020.
12. Айнакулов, А. Д., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Современное лечение врожденной обструкции верхнего мочевыводящего тракта (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 24-28.
13. Алиев, Б. Г., Исмаел, А., Уразовская, И. Л., Мансуров, Д. Ш., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., & Спичко, А. А. (2022). Частота и структура негативных последствий эндопротезирования тазобедренного сустава в отдаленные сроки. *Новости хирургии*, 30(4), 392-400.
14. Алиев, М. А., Раджабов, Х. Х., Холмуродова, Х. Х., & Холмуродов, О. Х. (2022). Результат хирургического лечения длинной интрамедуллярной опухоли спинного мозга со синингомиелией. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 7-17.
15. Ахтамов, А., Ахтамов, А. А., Тошбеков, А. Р., & Мелибаев, С. М. (2021). Результаты хирургического лечения идиопатических сколиозов грудно-поясничной локализации у детей и подростков. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 34-36.
16. Балглей, А. Г., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., Мансуров, Д. Ш., & Уразовская, И. Л. (2022). Частота и структура осложнений при артроскопическом лечении остеоартрита коленного сустава. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИИ Мечникова*, 14(2), 35-47.
17. Барановский, А. А., Балглей, А. Г., Ткаченко, А. Н., Мансуров, Д. Ш., & Хромов, А. А. (2023). Возможности туннелизации в лечении остеоартрита коленного сустава. *Гений ортопедии*, 29(2), 204-210.
18. Барановский, А. А., Уразовская, И. Л., Мансуров, Д. Ш., Сайганов, С. А., Мазуров, В. И., Ткаченко, А. Н., & Мамасолиев, Б. М. (2022). Организация лечения остеоартрита коленного сустава. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 37-45.
19. Бекмурадова, М. С., Шарипова, З. Ш., & Шодиева, Г. Р. (2021). Клинический случай: лечение больного Covid-19 с поражением желудочно-кишечного тракта. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 12-14.
20. Вансович, Д. Ю., Сердобинцев, М. С., Усиков, В. В., Цололо, Я. Б., Мансуров, Д. Ш., Спичко, А. А., ... & Вороков, А. А. (2021). Применение электростатического поля электрета при хирургическом лечении больных гонартрозом. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 23(3), 24-30.
21. Вафоева, Н. А. (2021). Случай коморбидного течения сахарного диабета. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 15-17.
22. Воронов, А. А., Фадеев, Е. М., Спичко, А. А., Алиев, Б. Г., Мурзин, Е. А., Хайдаров, В. М., ... & Ткаченко, А. Н. (2020). Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при артропластике тазобедренного и коленного суставов. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*, 22(12), 106-111.
23. Гайковая, Л. Б., Ткаченко, А. Н., Ермаков, А. И., Фадеев, Е. М., Усиков, В. В., Хайдаров, В. М., & Мансуров, Д. Ш. (2018). Лабораторные маркеры прогноза инфекции области хирургического вмешательства при транспедикулярной фиксации позвоночника. *Профилактическая и клиническая медицина*, 1, 50-56.
24. Гиясова, Н. К., & Шукурова, Л. Б. (2022). Оценка результатов перфузионной компьютерной томографии печени как неинвазивного метода изучения гемодинамики печеночной

паренхимы у пациентов с фиброзом и циррозом. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(3), 646-653.

25. Гиясова, Н., Жалилов, Х., Садуллаев, О., Назарова, М., & Шавкатова, Ш. (2022). Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 2). *Involta Scientific Journal*, 1(11), 59-75.
26. Жалилов, Х. М., Каххаров, А. С., Негматов, И. С., Бобохолова, С. Ш., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Краткая История Искусственного Интеллекта И Роботизированной Хирургии В Ортопедии И Травматологии И Ожидания На Будущее. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 223-232.
27. Ишанкулова, Н. Н. (2021). Терапевтические маски гипотиреоза. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 18-21.
28. Каримов, З. Б., & Мавлянов, Ф. Ш. (2019). Значение качественной и количественной оценки рентгенологического обследования детей с обструктивными уропатиями. *Вопросы науки и образования*, (32 (82)), 123-129.
29. Каримов, З. Б., Мавлянов, Ш. Х., & Мавлянов, Ф. Ш. (2021). Динамическая рентгенпланиметрия в оценке результатов лечения гидронефроза у детей. *Проблемы медицины и биологии*, 5, 131.
30. Каримов, З., Мухсинов, К., Назарова, М., & Шавкатова, Ш. (2022). Визуализация травматических повреждений плечевого пояса (часть 1). *Involta Scientific Journal*, 1(11), 43-58.
31. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шавкатова, Ш. Ш., & Рахмонов, У. Т. (2022). Асептический Некроз Головки Бедренной Кости, Рекомендации Для Врачей. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(4), 268-277.
32. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шукурова, Л. Б., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Профилактика Асептического Некроза Головки Бедренной Кости Вызванного Стероидными При Лечении COVID-19. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(6), 63-78.
33. Каххаров, А. С., Гиясова, Н. К., Шукурова, Л. Б., & Шавкатова, Ш. Ш. (2022). Факторы риска развития асептического остеонекроза (новейший обзор литературы). *Science and Education*, 3(11), 305-313.
34. Каххаров, А. С., Ибрагимов, С. Ю., Напасов, И. З., Муродов, С. С., Пак, В. В., & Рахмонов, У. Т. (2022). Отдаленные результаты оперативного лечения врожденного вывиха бедра. *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 46-50.
35. Курбонов, Д. Д., Мавлянов, Ф. Ш., Азизов, М. К., Мавлянов, Ш. Х., & Курбонов, Ж. Д. (2022). Инородные тела подвздошной кишки—редкий случай из практики (клиническое наблюдение). *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 23-26.
36. Мавлянов, С., Каримов, З., Мавлянов, Ш., Янова, Э., Мардиева, Г., & Широ, Б. (2022). возможности рентгенпланиметрии в диагностике и прогнозе исхода обструктивных уропатий у детей. *FORCIPE*, 5(S1), 109-109.
37. Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2021). Клинический случай хорошего результата хирургического лечения врожденного двухстороннего гидронефроза III степени. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 22-25.
38. МАВЛЯНОВ, Ф. Ш., МАВЛЯНОВ, Ш. Х., ШИРОВ, Т. Ф., КАРИМОВ, З. Б., & ШИРОВ, Б. Ф. (2022). СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ МЕТОДОВ

ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). *Журнал биомедицины и практики*, 7(3).

39. Мавлянов, Ф. Ш., Широ, Т. Ф., Широ, Б. Ф., & Ахмедов, И. Ю. (2019). Возможности УЗИ в оценке функционального состояния почек у детей с врожденными обструктивными уropатиями. *Вопросы науки и образования*, (33 (83)), 74-85.
40. Мамадалиев, А. М., Алиев, М. А., Абдувойитов, Б. Б. У., Хайритдинов, Б. Б., Фарухова, М. Ф., Гаппарова, О. И., ... & Бурхонов, А. Ш. (2022). Клинический случай риносинусогенного абсцесса головного мозга и обзор литературы. *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 7-11.
41. Маматкулов, К. М., & Мардонкулов, У. О. У. (2022). Способ аутопластической операции при вывихах надколенника. *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 51-54.
42. МАМУРОВА, М. М., Умаржоновна, Я. Э., БАХРИТДИНОВ, Б. Р., ГИЯСОВА, Н. К., & МАРДИЕВА, Г. М. (2022). On the assessment of anomalies in the development of the vertebrobasilar zone in dyscirculatory encephalopathy by MRI. *Журнал биомедицины и практики*, 7(1).
43. Мамурова, М. М., Янова, Э. У., Бахритдинов, Б. Р., Гиясова, Н. К., & Мардиева, Г. М. (2021). Магнитно-Резонансная Томография В Диагностике Дисциркуляторной Энцефалопатии На Фоне Аномалий Развития. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 2(6), 131-136.
44. Мансуров, Д. Ш., Жураев, И. Г., & Мухсинов, К. М. (2022). Перелом Тилло у взрослых: клинический случай и обзор литературы. *Uzbek journal of case reports*, 2(1), 7-12.
45. Мансуров, Д. Ш., Лучкевич, В. С., Тарасов, А. В., Корнеев, А. А., & Ткаченко, А. Н. (2019). Обоснование медико-организационных мероприятий по улучшению профилактики и оценка вероятности развития инфекции в областях хирургического вмешательства у пострадавших с переломами костей. *Профилактическая и клиническая медицина*, (1), 39-45.
46. Мансуров, Д. Ш., Тарасов, А. А., Дорофеев, Ю. Л., Федуличев, П. Н., Корнеев, А. А., & Ткаченко, А. Н. (2018). Организация профилактики местных гнойных осложнений при травматологических операциях в Республике Крым. In *Профилактическая медицина-2018* (pp. 85-90).
47. Мансуров, Д. Ш., Уразовская, И. Л., Сайганов, С. А., Ткаченко, А. Н., Хайдаров, В. М., Балглей, А. Г., & Тотоев, З. А. (2022). Роль артропластики в комплексном лечении остеоартрита коленного сустава. *Политравма*, (3), 80-88.
48. Мардиева, Г. М., & Ашуров, Ж. Н. У. (2022). Possibilities of radiography in the diagnosis of pneumonia in newborns. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 31-36.
49. Мардиева, Г. М., Облобердиева, П. О. К., & Казаков, С. Ю. У. (2020). Лучевые методы исследования в диагностике портальной гипертензии (обзор литературы). *Вопросы науки и образования*, (41 (125)), 61-76.
50. Мардиева, Г. М., Уринбоева, Д. С., Шукурова, Л. Б., & Гиясова, Н. К. (2021). Аспекты ультразвуковой диагностики хронического тиреоидита. *Re-health journal*, (1 (9)), 47-50.
51. Мардиева, Г., Ашуров, Ж., Бахритдинов, Б., & Якубов, Г. (2021). РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. *Журнал гепатогастроэнтерологических исследований*, 2(3.1), 46-49.
52. Мухсинов, К. М., Шавкатова, Ш. Ш., & Орипова, Д. А. (2022). Ротационная Оценка Переломов Диафиза Плечевой Кости С Фиксированным Проксимальным Разгибанием По Методике Мiро. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 279-285.

53. Норматова, З. И., & Янова, Э. У. (2017). Эпидемиология опухолей печени. In *Молодежь и медицинская наука в XXI веке* (pp. 222-224).
54. Ризаев, Ж. А., Хакимова, С. З., & Заболотских, Н. В. (2022). Результаты лечения больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатии бруцеллезного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 18-25.
55. Руссу, И. И., Линник, С. А., Синенченко, Г. И., Ткаченко, А. Н., Фадеев, Е. М., & Мансуров, Д. Ш. (2016). Возможности вакуумной терапии в лечении инфекционных осложнений у пациентов ортопедо-травматологического профиля (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (2), 49-54.
56. Слабоспицкий, М. А., Мохов, Д. Е., Лимарев, В. В., Ткаченко, П. В., Ткаченко, А. Н., Мансуров, Д. Ш., & Хайдаров, В. М. (2022). Обоснование экономической эффективности авторской мануальной методики вправления вывиха плеча. *Российский остеопатический журнал*, (3), 103-113.
57. Ташинова, Л. Х. (2021). Случай течения беременности у пациентки с системной красной волчанкой. *Uzbek journal of case reports*, 1(1), 26-29.
58. Ташинова, Л. Х., & Зиядуллаев, Ш. Х. (2021). Клинический случай из ревматологической практики: осложнение системной склеродермии. *Uzbek journal of case reports*, 30.
59. Ткаченко, А. Н., Гайковая, Л. Б., Корнеев, А. А., Кушнирчук, И. И., Мансуров, Д. Ш., & Ермаков, А. И. (2018). Возможности прогноза местных инфекционных осложнений при металлоостеосинтезе длинных костей конечностей. *Новости хирургии*, 26(6), 697-706.
60. Ткаченко, А. Н., Корнеев, А. А., Дорофеев, Ю. Л., Мансуров, Д. Ш., Хромов, А. А., Хайдаров, В. М., ... & Алиев, Б. Г. (2021). Оценка динамики качества жизни методами анализа выживаемости у пациентов, перенесших артропластику тазобедренного сустава. *Гений ортопедии*, 27(5), 527-531.
61. Ткаченко, А. Н., Уль, Х. Э., Алказ, А. В., Ранков, М. М., Хромов, А. А., ФАДЕЕВ, Е., & МАНСУРОВ, Д. (2017). Частота и структура осложнений при лечении переломов длинных костей конечностей (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (3), 87-94.
62. Ткаченко, А. Н., Фадеев, Е. М., Усиков, В. В., Хайдаров, В. М., Мансуров, Д. Ш., & Нур, О. Ф. (2017). Прогноз и профилактика инфекции области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии*, (1), 28-34.
63. Фадеев, Е. М., Хайдаров, В. М., Виссарионов, С. В., Линник, С. А., Ткаченко, А. Н., Усиков, В. В., ... & Фаруг, Н. О. (2017). Частота и структура осложнений при операциях на позвоночнике. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*, 5(2), 75-83.
64. Хайдаров, В. М., Ткаченко, А. Н., Кирилова, И. А., & Мансуров, Д. Ш. (2018). Прогноз инфекции в области хирургического вмешательства при операциях на позвоночнике. *Хирургия позвоночника*, 15(2), 84-90.
65. Хакимова, С. З., & Ахмадеева, Л. Р. (2022). Маркеры дисфункции эндотелия в дистальных сосудах больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатиях различного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(3), 26-30.
66. Хакимова, С. З., Хамдамова, Б. К., & Кодиров, У. О. (2022). Сравнительная корреляция маркеров воспалительного метаморфизма в периферической крови при дорсопатиях различного генеза. *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 12-18.

67. Шаматов, И., Каримов, З., Шопулотова, З., & Махмудова, С. (2021). ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПОЛОСТИ НОСА И ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИ. *Журнал вестник врача*, 1(2 (99)), 113-115.
68. Широ́в, Б. Ф. (2021). УЗИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА ПО ГРАФУ: СТАНДАРТИЗОВАННОЕ РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА. *Scientific progress*, 2(2), 917-922.
69. Широ́в, Б., Янова, Э., & Турдуматов, Ж. (2021). Ultrasound assessment of varying degrees of hip dysplasia in neonates. *Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований*, 2(3.2), 146-149.
70. Юсупов, Ш. А., Мардыева, Г. М., & Бахритдинов, Б. Р. (2017). Особенности рентгенологической семиотики при пневмонии у детей раннего возраста. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 21-24.
71. ЯНОВА, Э. У., & МАРДИЕВА, Г. М. (2020). Что такое аномалия Киммерле и как она влияет на кровообращение в вертебробазиллярной зоне (обзор литературы). *Журнал неврологии и нейрохирургических исследований*, 1(2).
72. Янова, Э. У. (2019). Влияние аномалии Киммерле на кровообращение в вертебробазиллярной зоне. *ТОМ-I*, 465.
73. Янова, Э. У., & Мардиева, Г. М. (2021). Выявление аномалии Киммерле лучевыми методами исследования. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*, 11(4), 44-52.
74. Янова, Э. У., Мардиева, Г. М., & Юлдашев, Р. А. (2021). Evaluation of blood circulation in Kimmerle's anomaly. *Re-health journal*, (1), 30-33.
75. Янова, Э. У., Облобердиева, П. О., & Салохий, И. О. (2022). Сравнительный Анализ Рентгенологических Методов Исследования В Выявлении Аномалии Киммерле. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 3(5), 429-439.
76. Янова, Э. У., Юлдашев, Р. А., & Гиясова, Н. К. (2021). Аномалия Киммерле при визуализации краниовертебральной области. *вестник КГМА имени ИК Ахунбаева*, 4(4), 130-134.
77. Янова, Э. У., Юлдашев, Р. А., & Мардиева, Г. М. (2019). Лучевая диагностика краниовертебрального кровообращения при аномалии Киммерле. *Вопросы науки и образования*, (27 (76)), 94-99.
78. Янова, Э., Мардиева, Г., Гиясова, Н., Бахритдинов, Б., & Юлдашев, Р. (2021). Костная перемычка первого шейного позвонка. *Журнал вестник врача*, 1(4 (101)), 93-100.
79. Яцык, С. П., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Диагностика обструктивных урпатий на современном этапе (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 19-23.
80. Яцык, С. П., Мавлянов, Ф. Ш., & Мавлянов, Ш. Х. (2022). Иммуногистопатологическая характеристика обструктивных урпатий у детей (обзор литературы). *Uzbek journal of case reports*, 2(2), 29-32.